



TITLE:

# 一過性心電図変化を伴った Tranilast (Rizaben)による薬剤性膀胱炎の1例

AUTHOR(S):

藤井, 靖久; 遠坂, 顕; 安島, 純一; 岡, 薫; 小出, 直

---

CITATION:

藤井, 靖久 ...[et al]. 一過性心電図変化を伴ったTranilast (Rizaben)による薬剤性膀胱炎の1例. 泌尿器科紀要 1992, 38(8): 953-956

ISSUE DATE:

1992-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/117620>

RIGHT:

# 一過性心電図変化を伴った, Tranilast (Rizaben®) による薬剤性膀胱炎の1例

関東中央病院泌尿器科 (部長: 岡 薫)

藤井 靖久, 遠坂 顕\*, 安島 純一, 岡 薫

関東中央病院循環器内科

小 出 直

## A CASE OF TRANILAST-INDUCED CYSTITIS WITH TRANSIENT ECG CHANGES

Yasuhisa Fujii, Akira Tosaka, Junichi Ajima  
and Kaoru Oka

*From the Division of Urology, Kanto Central Hospital*

Tadashi Koide

*From the Division of Medicine, Kanto Central Hospital*

A case of tranilast (Rizaben®)-induced cystitis accompanied with possibly hypereosinophilic heart syndrome was described. A 75-year-old male, who had been taking tranilast for allergic dermatitis for two months, was admitted for severe bladder stimulating symptoms which was unresponsive to antibiotic therapies. Clinical examination revealed tenderness of the prostate, aseptic pyuria, eosinophilia, liver dysfunction and electrocardiographic disorders including atrial fibrillation, T-wave inversions and lowered ST segment without any cardiac symptoms. Cystitis symptoms, pyuria, eosinophilia and liver dysfunction improved within several days after discontinuance of tranilast, and ST-T changes on ECG gradually normalized within a few months. Tranilast-induced cystitis has been demonstrated as a type of eosinophilic cystitis. Since pathologic findings of eosinophilic cystitis and hypereosinophilic heart syndrome are markedly similar and all symptoms and signs disappeared after deprivation of tranilast, it appears likely that eosinophilic inflammation was induced to the heart, liver, bladder and prostate of the current patient by tranilast.

(Acta Urol. Jpn. 38: 953-956, 1992)

**Key words:** Drug-induced cystitis, Eosinophilic cystitis, Tranilast, Hypereosinophilic heart syndrome

### 緒 言

Tranilast (Rizaben®) による薬剤性膀胱炎の発生はよく知られている。本膀胱炎は病理学的には好酸球性膀胱炎の範疇に入るとされているが、その発生機序はいまだ不明である。今回、tranilast による薬剤性膀胱炎に、好酸球性心疾患を合併したと考えられた1例を経験した。経酸球性心疾患は好酸球自体の組織障害性が原因と考えられているが、その病態は好酸球性膀胱炎と類似している。本例は好酸球性膀胱炎の病因

を考える上で非常に興味深い1例であると思われた。

### 症 例

患者: 75歳, 男性

主訴: 排尿痛, 頻尿

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 1947年頃, 肺結核。1985年頃から心房細動, 心室性期外収縮で内服治療している。1987年4月からアレルギー性皮膚炎で内服治療中で, 1990年6月半ばに tranilast が開始されている。

現病歴: 1990年8月23日から排尿痛が出現, 某医を受診し, 尿道炎と診断され抗生剤内服で軽快した。8

\* 現: 埼玉医科大学総合医療センター

月30日、ふたたび排尿痛が出現し、不整脈と皮膚炎で受診中の医院で同様の診断をされ、norfloxacin (Baccidal®) や enoxacin (Flumark®) の内服治療を受けたが、症状の改善なく、9月3日、当科を紹介された。排尿痛、頻尿が高度で、無菌性膿尿を認めた。病歴から薬剤性膀胱炎を疑い、紹介医に電話で問い合わせたが、薬剤は特定できなかった。細菌性の尿路感染も否定できず、sulfamethoxazole・trimethoprim (Baktar®) を処方した。9月4日、排尿痛は激烈となり、10分おきの頻尿が続くため入院となった。

入院時現症：発熱なし。触診上前立腺の腫大、圧痛はあったが、胸部不快感、動悸、息切れなどの胸部症状はみられなかった。胸部や上肢を中心に蕁麻疹様の発疹あり。

検査所見・尿検査；蛋白(++)、糖(-)、RBC 0/hpf, WBC 多数/hpf, 細菌 0/hpf, 一般細菌、真菌および結核菌の尿培養検査は陰性。赤沈 8mm/hr, 一般血液検査；RBC  $410 \times 10^4/\text{mm}^3$ , Hb 13.4 g/dl, Ht 39.9%, WBC  $9,800/\text{mm}^3$ , 末梢好酸球数  $888/\text{mm}^3$  (正常値  $70 \sim 440/\text{mm}^3$ ), 白血球分画(%), Stab 1, Seg 47, Eo 9, Baso 1, Mo 9, Ly 33, Platelet  $36.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ , 血液生化学検査；GOT 51 IU, GPT 81 IU, LDH 517 IU, AIP 1,042 IU と軽度の肝機能障害を認めたほかは異常なし。血清学的検査；CRP 1(+), HA, HB, HC はいずれも陰性。IVP；上部尿路は異常なし。腹部超音波検査；膀胱壁の肥厚と両側腎嚢胞がみられた他は異常なし。胸部X線検査；心胸比53%, 右上肺野に陳旧性の結核病変あり。心電図；心房細動あり。また胸部誘導を中心に陰性

T波や ST 下降を認めた (Fig. 2)。

入院中の経過：急性前立腺炎を疑い imipenem・cilastatin sodium (Tienam®) の点滴治療を開始した。しかし数時間後に家族が持参した、紹介医からの処方薬に tranilast があったため、上記既往歴を確認した。薬剤性膀胱炎と診断し、直ちに本剤を中止したところ、膀胱炎症状、前立腺の腫大、膿尿、末梢好酸球数の増加および肝機能障害は数日で速やかに正常化した (Fig. 1)。

9月11日の膀胱鏡検査では、部分的な発赤および浮腫がみとめられるのみであった。

心電図 (Fig. 2) および末梢血液像から、好酸球性心疾患が疑われたため、心エコー検査を施行した。心房細動があるものの心機能は良好であり、心嚢液の貯留はみられなかった。

退院後の経過：心電図で心房細動は持続したが、ST-T 変化は1カ月後には軽快傾向があり、4カ月後には消失した。皮膚炎は軽快、増悪を繰り返し、数種類の薬剤が試みられている。1年3カ月の経過観察で膀胱炎症状、心電図の ST-T 変化および肝機能障害の再発はみられていない。

## 考 察

アレルギー性疾患治療薬 tranilast が原因と考えられる膀胱炎は、平野ら<sup>1)</sup>以来多くの報告があり、広く知られるようになっている。本邦48例の集計<sup>2)</sup>によれば、tranilast 服用開始から1～2カ月後に発症し、激しい膀胱炎症状を主訴とするものが多い。末梢好酸球数の増加例は多いが<sup>3)</sup>、気管支喘息などアレルギー性疾

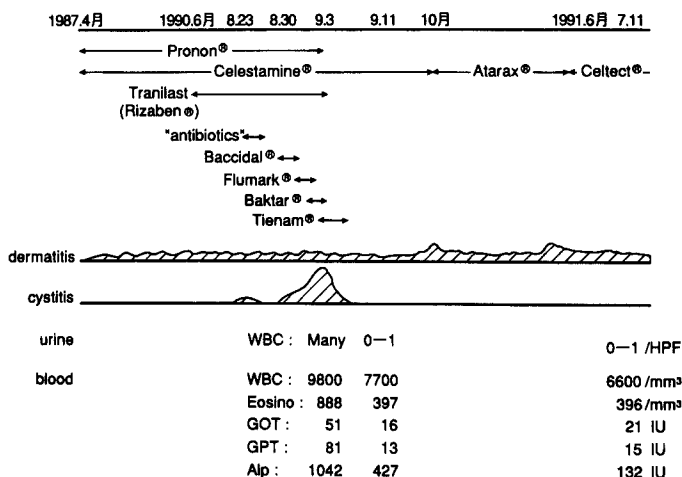


Fig. 1. Patient's clinical course : Symptoms of cystitis, eosinophilia and liver dysfunction rapidly improved after discontinuance of tranilast.

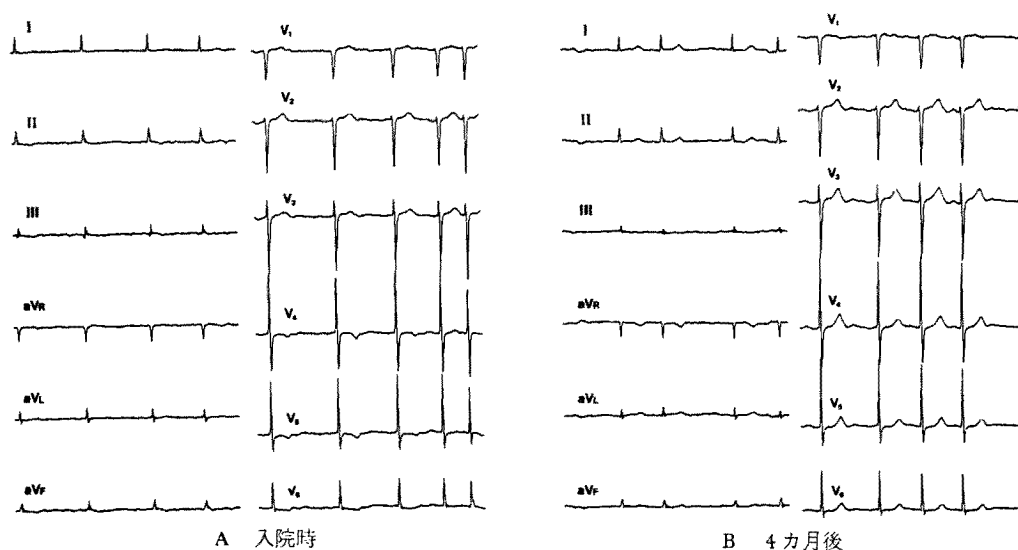


Fig. 2. ECG: Note T wave inversions and ST segment depressions on admission (panel A), which gradually improved (B).

患に起因しているとも考えられるので、本膀胱炎との直接的因果関係は明らかではないといわれている。予後は良好で一般には投薬中止後1ヵ月以内に症状の消失をみる。自験例の臨床症状や経過は tranilast による薬剤性膀胱炎に典型的であった。

本膀胱炎は、病理組織学的には好酸球性膀胱炎の範疇に属するとされている<sup>3)</sup>。好酸球性膀胱炎の定義はいまだ明確でないが、「おもにアレルギーが関与した急性で難治性の膀胱炎で、著明な好酸球浸潤を特徴とするもの」と理解されている<sup>4)</sup>。しかし膀胱生検で、特異的な所見がえられない場合も多い<sup>2,3,5)</sup>。これは急性期にみられる著明な好酸球の粘膜下浸潤は、比較的早い時期に、線維化や慢性炎症細胞浸潤といった非特異的な像に移行するためと考えられている<sup>6)</sup>。好酸球性膀胱炎では、膀胱壁の著明な肥厚をみるものが少なくなく、萎縮膀胱をきたすこともある。また末梢好酸球数の増加は約半数にみられる<sup>4)</sup>。

好酸球性膀胱炎の成因は、何らかの免疫反応の関与が考えられているが、いまだ不明である<sup>4)</sup>。tranilast による薬剤性膀胱炎の病因については、本剤またはその代謝産物に対する特異的アレルギーという考え方<sup>2)</sup>とそれらによる膀胱への非特異的な反応<sup>5)</sup>という考え方がある。しかし本剤および代謝産物は、ウサギやモルモットでの皮膚一次刺激試験や皮膚感作試験で、アレルギー反応を起す可能性は低いと考えられている<sup>3)</sup>。また現在のところ tranilast およびその主要尿中代謝物には、膀胱粘膜への直接障害作用は認められていない<sup>3)</sup>。最近、荏原ら<sup>7)</sup>は、tranilast の尿中代謝物のひ

とつと、本剤服用中に膀胱炎を合併した症例の尿が、*in vitro* か好酸球遊走活性を有することを報告し、何らかのアレルギー体質、局所好酸球増多の *potenciality* で存在する場合に、この代謝物が膀胱炎症状の原因としてではなく、好酸球増多の“きっかけ”として作用するものと推察している。

種々の好酸球増多症において心内膜心筋炎や心筋症がひきおこされることは、1936年の Löffler の報告<sup>8)</sup>以来あいついであり、好酸球性心疾患 (hypereosinophilic heart syndrome) と称されている。岳らの61例の集計<sup>9)</sup>によれば好酸球増多の原因は、特発性好酸球増多症候群が49例 (80%)、白血病およびリンパ腫5例、癌2例、抗結核剤2例、寄生虫感染症2例、原因不明のアレルギー反応1例である。最近では既知の好酸球増多症例例えば気管支喘息などにおいてさえも心疾患が認められることから、その概念はさらに普遍化しており<sup>10)</sup>、数ヵ月以上持続する好酸球増多症に伴って出現した原因不明の心疾患をみた場合、本疾患を考慮する必要があると述べられている。特に特発性好酸球増多症候群では54%に心疾患を合併し、心病変が死因となることが多いことが報告<sup>11)</sup>されており、注意を要する。好酸球性心疾患の死亡例は61例中23例に達し、予後は良好といえないが、軽症例は日常診療でみのがされている可能性がある<sup>9)</sup>。症状は呼吸困難、発熱、咳、全身倦怠感、皮疹、浮腫など多彩であり、当初はまったく症状を自覚しないことが多い<sup>8,10)</sup>。心電図では61例中、陰性T波が29例、ST下降が26例、ST上昇が12例と、ST-T変化が最も高率で、全体に心筋障

害を疑わせる所見が多い<sup>9)</sup>。心エコーでは約半数例に心臓液貯留をみている。

好酸球性心疾患の原因は、好酸球自体の組織障害性によると考えられている<sup>9-12)</sup>。病理組織学的には、初め好酸球浸潤が心内膜下の心筋に生じ心内膜心筋炎をおこすが、その後病変が陳旧化すると線維化に置き変わり好酸球の浸潤が目立たなくなっていく<sup>12)</sup>。関口ら<sup>10)</sup>によると心内膜心筋生検の施行された12例で、線維化や心内膜肥厚は高率にみられたものの、好酸球の浸潤を証明しえたのはわずか1例にすぎない。心内膜の線維化肥厚と心室内の血栓形成により、おもに拘束型の心筋障害をおこすといわれている。自験例は心筋生検により確定診断はされていないものの、その心電図のST-T変化は、tranilastが強く関係した好酸球増多により、軽症の好酸球性心疾患がひきおこされたものと考えられた。

好酸球性膀胱炎と好酸球性心疾患の病態は、初め膀胱粘膜下あるいは心内膜下に好酸球の著明な浸潤があり、それが比較的早い時期に非特異的な慢性炎症、線維化に移行し、拘束性の障害をおこすという点で非常に類似している。このことから好酸球性膀胱炎の発生には、好酸球性心疾患と同様に、好酸球自体の組織障害性が関与している可能性が示唆された。特に tranilastによる薬剤性膀胱炎の場合は、本剤またはその代謝産物が、膀胱に好酸球の浸潤を誘発するためと推察される。

好酸球性心疾患は諸検査や剖検から、心のみでなく、肺、皮膚、神経系、リンパ節、肝、膀胱など他の多くの臓器に好酸球性炎症を伴うことが示されている<sup>9)</sup>。自験例では、一過性の肝機能障害や前立腺の腫大、圧痛もみられたことから、好酸球性炎症が心、膀胱のみならず肝および前立腺に生じた可能性もあり、今後泌尿器科診療の場で好酸球性膀胱炎をみた場合、特に末梢好酸球数の増加のある時は、好酸球性心疾患を念頭に循環器系も含めた全身的な検査が必要であると思われた。

稿を終えるにあたり、ご校閲をいただいた恩師大島博幸東京医科歯科大学教授に感謝いたします。

本論文の要旨は第480回日本泌尿器科学会東京地方会にて発表した。

## 文 献

- 1) 平野章治, 小橋一功, 久住治男, ほか: Eosinophilic cystitis の2例. 泌尿紀要 29: 1329-1337, 1983
- 2) 桑原 孝, 加瀬隆久, 鈴木良二, ほか: Tranilast が原因と考えられる薬剤性膀胱炎の8例. 泌尿紀要 34: 874-878, 1988
- 3) 西田 享, 草階佑幸, 大越隆一: 喘息治療薬 Tranilast による膀胱炎の4例. 泌尿紀要 31: 1813-1817, 1985
- 4) 武中 篤, 長久裕史, 守殿貞夫, ほか: 好酸球性膀胱炎の2例. 一本邦報告43例の臨床的検討. 日泌尿会誌 82: 1508-1511, 1991
- 5) 三浦 猛, 菅原敏道, 福島修司, 喘息治療薬 Tranilast が原因と考えられる膀胱炎の2例. 臨泌 38: 891-894, 1984
- 6) Hellstrom HR, Davis BK and Shonnard JW: Eosinophilic cystitis A study of 16 cases. J Clin Pathol 72: 777-784, 1979
- 7) 苅原順一, 安場広高, 木野稔也, ほか: Tranilast (Rizaben®) 服用中発症した好酸球性膀胱炎の発生機序に関する免疫学的検討. アレルギーの臨床 8: 575-579, 1988
- 8) Löffler W: Endocarditis parietalis fibroplastica mit Bluteosinophilie. Ein eigenartiges Krankheitsbild. Schweiz Med Wochenschr 17: 817-820, 1936
- 9) 岳マチ子, 関口守衛: 好酸球性心疾患. 治療学 22: 107-112, 1989
- 10) 関口守衛, 岳マチ子, 広沢弘七郎, ほか: 本邦における好酸球増多症を伴う心内膜・心筋疾患の現況. 臨床科学 20: 832-839, 1984
- 11) Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, et al.: The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. Ann Intern Med 97: 78-92, 1982
- 12) 岸本千晴, 富岡宣良, 河合忠一: 好酸球増多症候群と心障害. 臨床科学 21: 175-178, 1985

(Received on January 6, 1992)  
(Accepted on March 5, 1992)